

## COMMUNICATION

### **De la découverte scientifique à l'application médicale : modernité et postérité de Marie Curie**

*From the scientific discovery to the medical application :  
modernity and posterity of Marie Curie*

« Marie Curie, de la rue Cuvier à la rue Bonaparte » À l'occasion du 150<sup>e</sup> anniversaire de sa naissance. L'Académie nationale de médecine rend hommage à sa première académicienne, élue le 7 février 1922

Marie DUTREIX \*

**Marie Dutreix est inventeur des molécules AsiDNA/DT01 et consultante pour la société Onxeo qui les développent.**

#### RÉSUMÉ

*Toute sa vie Marie Curie a été animée par la passion de la recherche scientifique. À une époque où la notion de recherche translationnelle, n'existait pas elle s'est investie dans l'utilisation de sa découverte de la radioactivité naturelle dans le domaine de la santé. C'est du point de vue du chercheur du 21<sup>ème</sup> siècle que je vais essayer de reconstituer le parcours de l'usage des rayons en médecine initié par cette grande scientifique visionnaire.*

#### SUMMARY

*All her life Marie Curie has been driven by a passion for scientific research. At a time when the notion of translational research did not exist, she invested herself in the use of her discovery of natural radioactivity in the field of health. It is from the point of view of the researcher of the 21st century that I will try to reconstruct the path of the use of the radiation in medicine initiated by this great visionary scientist.*

---

\* Institut Curie, CNRS UMR334, INSERM U102, Université Paris-Saclay 91400 Orsay Institut Curie, Université de Recherche PSL 75005 Paris, France.

*Tirés à part* : Professeur Marie DUTREIX, Institut Curie, CRS-UMR3347, INSERM-U1021, Université Paris-Sud, Bâtiment 110, centre universitaire ; 91405 Orsay cedex

*Article reçu et accepté le 13 décembre 2017*

## INTRODUCTION

### **L'étudiante Maria Skłodowska**

Hors du contexte de l'époque (étudiante polonaise à une époque xénophobe et machiste) le parcours universitaire de Marie Curie aux débuts de sa carrière est très similaire à celui de nos étudiants étrangers actuels. Elle vient en France suivre ses études supérieures de Physique et mathématique à la Sorbonne en 1891, obtient sa licence en 1893, l'agrégation en 1896 et passe sa thèse de physique sous la direction de Pierre Curie sur la « recherche sur les substances radioactives » en 1903. Marie Curie termine première ou deuxième de sa promotion à chaque examen. Ce cursus pourrait être celui d'un des élèves brillants du 21<sup>ème</sup> siècle. Il faut cependant relever que Marie Curie est la seule scientifique à avoir obtenu un prix Nobel l'année de sa soutenance de thèse.

### **La fascination pour les vertus de la « lumière invisible »**

La découverte du Polonium et du Radium [1] se fait dans un contexte d'enthousiasme collectif pour la science, les progrès technologiques et plus précisément les radiations. Les rayons X ont été découverts par Röentgen en 1895, l'année du mariage de Pierre et Marie. Cette lumière qu'on ne voit pas et qui traverse la matière, fascine. Un an après sa description les premiers patients sont traités. De même, il se passera très peu de temps entre la présentation des propriétés du Radium et l'utilisation de celui-ci dans les traitements. Signe de l'engouement des médecins pour ces nouveaux traitements, la même année 1896, les premiers essais de traitement avec les rayons X sont lancés en Allemagne par A. Voigt sur un cancer de la gorge, aux USA par H. Grubbe [2] dans le traitement d'un cancer du sein et en France par V. Despeignes [3] sur un cancer de l'estomac. Aucun malade ne survie au traitement et c'est seulement en 1900 que les suédois T. Steinbeck et T. Sjorgen publient la guérison de deux patients ayant un carcinome basal cutané qui a été traité aux rayons X. En 1904, les radiations sont proposées pour le traitement de pratiquement toutes les lésions cutanées, pour de nombreuses infections et du cancer. Le Dr J. Belot [4] propose dans un livre publié en 1904, cinquante maladies à traiter avec les radiations (tuberculose, elephantiasis, syphilis, épilepsie, acné, psoriasis, cancer du sein, leucémie, lymphosarcome...). Certes nous pouvons envier la rapidité avec laquelle les découvertes passaient dans l'application à l'époque mais il ne faut pas oublier que les patients et leurs médecins traitants ont payé un lourd tribut au développement de la radiothérapie.

**« À l'époque, on utilise un agent dont on ignore tout pour traiter une maladie dont on ne sait rien »\***

Le premier pavillon de l'Assistance Publique dédié au traitement du cancer ouvre à Bredannes (94) en 1897. On sait cependant peu de chose sur la maladie. Muller en

1838 affirme que le cancer est un amas cellulaire (et non de la lymphe coagulée comme certains le croyait). Avec l'aide de son élève Virchow, il démontre la filiation cellulaire (toute cellule provient d'une autre cellule) et de ce fait explique les processus néoplasiques à l'origine des tumeurs. L'origine des cancers est alors totalement inconnue. La théorie la plus en vogue étant qu'ils sont initiés par un traumatisme ou par un parasite. Il manque des études rigoureuses pour décrire les effets des rayons sur le vivant.

En 1895 Rontgen décrit les propriétés des rayons X, qui traversent la matière tout en étant absorbé en fonction de la densité du tissu et pose les bases de la radiographie. Seulement 14 jours après la publication de Rontgen, le dentiste Otto Wahlkof assisté du physicien Giesel fait la première radiographie dentaire en s'exposant 25 minutes au tube de rayon X. Il exhibe les photos, et perd ses cheveux. Gould [5] publie en 1898 la description des brûlures radiques induites par les rayons X. Dans une communication commune de Henri Becquerel qui a « oublié », durant 6 heures dans sa poche, un tube de Radium, et de Pierre Curie qui a reproduit l'expérience sur son bras, on peut trouver la description précise de l'évolution de la « brûlure radique » [6]. Tous deux ont compris qu'il y avait des utilisations thérapeutiques possibles pour cette propriété des rayons.

### **L'Institut du Radium**

En 1914, est créé l'Institut du Radium [7]. Cette structure, originale par sa double appartenance à un organisme privé (l'Institut Pasteur) et un organisme académique (l'Université de Paris), est dédiée à la recherche fondamentale et translationnelle sur la physique et la biologie des radiations ainsi qu'à leurs applications en médecine. L'Institut du Radium, maintenant appelé Institut Curie, doit son essor à deux personnes remarquables. Claudius Regaud, chercheur biologiste et médecin, qui rentrera à l'académie de médecine en 1924 et Marie Curie, chercheuse en physique et chimie qui l'a précédé de deux ans. Tous deux sont animés par la même curiosité scientifique et rigueur expérimentale. Claudius reprend les travaux initiés par Bergonié et Tribondeau qui ont établi le lien entre la vitesse de division des cellules et leur sensibilité aux radiations [8]. Il propose pour la première fois la théorie de cellules souches tumorales grâce à son esprit d'observation et suite à ses travaux sur la spermatogénèse [9] chez le rat. Il pose les bases de la radiobiologie en comparant des traitements à différents débits de dose [10]. Ses études sont possibles grâce à l'équipe de Marie Curie qui lui fournit le radium ou les ampoules de radon dont il a besoin ainsi que la dosimétrie précise de ces sources. Une grande complicité et estime mutuelle existe entre ces deux chercheurs qui unissent leurs forces pour comprendre mais également pour appliquer leur connaissance toute fraîche au traitement des cancers. Le dispensaire de la fondation Curie assure l'accès rapide à leurs avancées pour de nombreux malades atteints de cancer.

## **La radiothérapie du XXI<sup>e</sup> siècle**

100 ans plus tard, quels sont les progrès de la radiothérapie externe et de la curiethérapie ? Ces deux modes de traitement qui étaient utilisés dans la clinique de la fondation Curie pour traiter le cancer sont toujours en application au 21<sup>ème</sup> siècle. La radiothérapie externe, a connu un essor particulier et est devenue la thérapie la plus utilisée avec pratiquement la moitié des malades atteint de cancer qui en bénéficient.

Les progrès les plus spectaculaires concernent les instruments et la modélisation des expositions aux rayons. Les premiers irradiateurs étaient des containers de sources radioactives naturelles, curieusement appelés « bombes ». Il y avait des bombes à Radium et des bombes à Cobalt. Celles-ci étaient de manipulation malaisée et peu précises. Elles ne permettaient pas d'irradier de grandes tumeurs ou certaines localisations en raison de la toxicité du traitement. L'efficacité a été fortement augmentée par l'utilisation de particules ou photons de plus grande énergie grâce à la découverte de la radioactivité artificielle des enfants de Marie Curie, Irène et Pierre Joliot [11]. Plus récemment, l'utilisation des particules lourdes (telles que les protons, les neutrons ou les atomes de carbone) a ouvert de nouveaux champs d'application. Afin de limiter les effets adverses de ces rayonnements, l'irradiation est devenue de plus en plus précise avec des appareils munis de scanner ou IRM pour vérifier le positionnement de la cible dans le faisceau et des collimateurs et bras mobiles permettant de moduler la dose dans le temps et dans l'espace. Ainsi la radiothérapie avec image embarquée permet d'irradier des tumeurs de volume important et de forme complexe. La radiothérapie stéréotaxique utilise des faisceaux multiples non coplanaires pour délivrer de fortes doses à des petites tumeurs et l'archthérapie volumétrique modulée assure l'irradiation continue en rotation réduisant ainsi la dose d'exposition des tissus sains. Les traitements sont planifiés et simulés grâce à des programmes informatiques dédiés qui permettent d'estimer la dose en tout point reçue par le patient.

La curiethérapie qui consiste à implanter ou mettre au contact de la tumeur un radioélément a également évolué dans sa pratique. Afin d'améliorer la protection des personnels soignants les sources de radiation sont mises en place à l'aide de robots et peuvent ainsi être déplacées ou administrées de façon beaucoup plus précises. Par exemple, les grains d'iode 125 peuvent être implantés précisément dans la tumeur grâce à la visualisation en direct de leur dépôt. Il est également possible d'utiliser le tropisme particulier d'une molécule radioactive pour un organe pour traiter des pathologies particulières : la maladie de Basedow avec l'Iode 131 et les métastases osseuses avec les sels de Radium ou Strontium. Plus récemment, les radioéléments ont été couplés à des anticorps, ou des peptides pour adresser l'isotope spécifiquement aux cellules tumorales. Comme les thérapies ciblées dont je vous parlerais plus tard, ces anticorps et peptides ciblent des marqueurs spécifiques de la cellule tumorale. Ces applications ne sont possibles que grâce à la meilleure connaissance que nous avons des caractéristiques de la cellule tumorale. Sans aucun

doute Marie Curie et Claudius Regaud auraient adoré cette démarche venant de la connaissance fondamentale pour imaginer de nouveaux traitements.

### **Quelles sont les perspectives et espoirs qui s'ouvrent dans ce domaine en 2017 ?**

Afin d'augmenter l'efficacité des traitements et d'en réduire les effets secondaires, de nouveaux types de faisceaux sont à l'étude. En particulier les irradiation à fort débit de dose [12] délivrées par des accélérateurs de nouvelle génération ou des lasers permettent d'irradier des organes en mouvement et semblent épargner les tissus sains. Les plasmas froids [13], malgré leur faible pénétration dans les tissus induisent une forte ionisation locale qui pourrait bénéficier de la possibilité de conduire ces faisceaux dans des capillaires.

Une révolution de ces dernières décennies qui vient principalement de la virologie avec le traitement du sida par trithérapie, est le concept de traitements combinés. En effet, il est apparu que des traitements anti-tumoraux ayant un effet modeste pouvaient présenter un grand intérêt lorsque combinés entre eux. Bien-sûr, le nombre de combinaisons possibles est une valeur exponentielle qui ne permet pas une recherche aléatoire des combos mais nécessite d'utiliser la connaissance que nous avons amassée sur les propriétés des tumeurs. Tout d'abord nous savons que la tumeur n'est pas un simple amas de cellules tumorales. C'est un réseau complexe de cellules du tissu envahi plus ou moins modifiées par la proximité des cellules tumorales, de cellules stromales, de vaisseaux sanguins, de cellules immunitaires tumorales, et bien sûr de cellules tumorales. Toutes ces cellules communiquent et s'influencent par un jeu de contact, de contraintes physiques et de sécrétion de différents facteurs. Pour en comprendre la complexité il faut revenir à l'histoire de la transformation tumorale. Un article clé est l'article de Hanahan et Weinberg « The hallmarks of cancer » [14]. Il permet d'identifier, les points faibles qui pourraient justifier l'emploi d'une drogue particulière ou comme indiqué dans l'article de Boss [15] certains protocoles de radiothérapie. Ainsi un bilan a été fait en 2016 sur les essais cliniques testant de nouvelles combinaisons avec la radiothérapie. Pratiquement, les molécules ciblant toutes les marques spécifiques du cancer ont été prospectées en association avec la radiothérapie. Je détaillerais deux exemples récents : l'immunothérapie et les inhibiteurs de réparation de l'ADN.

### **Les promesses de l'association de l'immunothérapie et la radiothérapie**

La radiothérapie peut être le moyen de stimuler la réponse immune anti-tumorale. Depuis de nombreuses années mais avec une rare fréquence (moins de 46 cas depuis 1969) ont été reportés des effets de réponses abscopales par des oncologues radiothérapeutes. C'est-à-dire des cas où l'irradiation locale d'une tumeur a entraîné la régression de tumeurs situées hors du champ d'irradiation. Ces résultats ont été reproduits dans la souris et ont permis de démontrer qu'effectivement cette régression était due à une meilleure reconnaissance et attaque de la tumeur par les cellules immunitaires [16]. Actuellement plusieurs drogues sont en développement pour

stimuler la réponse immune. Les inhibiteurs de check-point immunitaires sont les plus prometteurs mais malheureusement ne sont efficaces en moyenne que dans 20 % des malades. Les 80 % autres ne semblent pas avoir une bonne réponse. L'association de la radiothérapie concomitante ou séquentielle pourrait augmenter la population bénéficiant de l'immunothérapie en stimulant la réponse inflammatoire et facilitant la reconnaissance des marqueurs tumoraux. Plus de 150 essais cliniques sont actuellement en cours testant l'association de la radiothérapie et l'immunothérapie

### **Les promesses de l'association des inhibiteurs de réparation et la radiothérapie**

Une autre combinaison prometteuse, est l'association de la radiothérapie à des inhibiteurs de la réparation de l'ADN. Il est couramment admis que les cellules irradiées meurent du fait qu'elles ont des cassures dans leur ADN induites directement ou indirectement par les rayons. Une tumeur répondra d'autant mieux à la radiothérapie que son activité de réparation de l'ADN sera faible. Ainsi les inhibiteurs des poly-ADP-polymérase, des enzymes clés de la réparation par excision de base et des cassures de l'ADN sont actuellement testés pour leur capacité à augmenter la sensibilité des tumeurs à la radiothérapie [17]. De même les molécules AsiDNA/DT01 ont démontré leur efficacité potentielle de radio sensibilisant spécifique des cellules tumorales [18]. Les AsiDNA/DT01 sont de petites molécules qui agissent très différemment des inhibiteurs classiques utilisés en thérapie ciblée. Ces molécules n'attaquent pas frontalement une enzyme pour détruire son activité et provoquer la mort de la cellule mais agissent comme un cheval de Troie en pénétrant dans la cellule et désactivant toutes les fonctions essentielles de la réparation par détournement des principaux enzymes de leur site d'action. Elles inhibent toutes les voies de réparation des cassures double chaîne, la recombinaison homologue, la réparation par jonction d'extrémités non homologue, la réparation des double chaîne dépendante des poly-ADP-polymérase et la réparation des cassures simple chaîne par l'excision de base. Dans un premier essai clinique [19] les AsiDNA/DT01 associés à la radiothérapie ont donné une réponse complète dans plus de 30 % des tumeurs (réponse dont la durée a excédé la durée d'un an du suivi) alors que la radiothérapie seule ne permet que 9 % de réponse complète et souvent présente une récurrence dans les mois suivants le traitement. De nouveaux essais cliniques sont en préparation pour poursuivre ces voies prometteuses.

### **CONCLUSION**

Il faut souligner la modernité de Marie Curie qui avait pressenti le rôle majeur de la connaissance apportée par la recherche fondamentale dans l'application médicale des inventions. En s'associant avec Claudius Regaud, elle a mis la chimie et la physique des radiations au service de la biologie et de la médecine. Elle a été le précurseur de la recherche pluridisciplinaire et de la recherche translationnelle.

## REMERCIEMENTS :

Les recherches bibliographiques ont été faites avec l'aide de Renaud Huynh Van Nhan (directeur) et Nathalie Pigeard (responsable des archives) du musée Curie.

## RÉFÉRENCES

- [1] Curie P, Curie M, Bémont M. G. Sur une nouvelle substance fortement radio-active contenue dans la pechblende. C.R. Acad. Sci. Paris, 1898;127:1215-1217.
- [2] Grubbe E. H. "X-rays in the treatment of cancer and other malignant diseases". Medical record. W. Wood.1902;62:692-695.
- [3] Sgantzios M., Tsoucalas G., Laios K., Androustos G. The physician who first applied radiotherapy, Victor Despeignes, on 1896. Hellenic Journal of Nuclear Medicine. 2014 ; 17(1):45-6.
- [4] Belot J. « La radiothérapie, son application aux affections cutanées ». Collections spéciales, ed. G. Steinheil. 1904
- [5] Gould G. M., Lloyd J. H. X-Ray Burns; Their Nature and Treatment. The Philadelphia medical journal. Philadelphia Medical Pub. Co. 1898;1:354.
- [6] Becquerel H., Curie P. Action physiologique des rayons du radium
- [7] Note de C.R. T. 1901;132:1289-1291
- [8] Musée Curie-Institut du radium. [En ligne] Disponible sur : <http://musee.curie.fr/>
- [9] Bergonié J, Tribondeau L. De Quelques Résultats de la Radiothérapie et Essai de Fixation d'une Technique Rationnelle. C.R. Acad. Sci. Paris, 1906;143:983-985
- [10] Regaud, C., Blanc, J. Actions des rayons X sur les diverses générations de la lignée spermatique: extrême sensibilité des spermatogonies à ces rayons. C. R. Soc. Biol. 1906 ; 61:163-165.8- C.
- [11] Regaud, C. Influence de la durée d'irradiation sur les effets déterminés dans le testicule par le radium. C. R. Soc. Biol. 1922;86:787-790.  
Joliot, F. Preuve expérimentale, de la rupture explosive des noyaux d'uranium et de thorium sous l'action des neutrons, C.R. Acad. Sci. Paris, 1939;1:30
- [12] Fouillade C, Favaudon V, Vozenin M-C, Romeo P-H, Bouhris J, Verrelle P, et al. Les promesses du haut débit de dose en radiothérapie. Bulletin du Cancer. 2017;104:380-384
- [13] Yan D, Sherman JH, Keidar M. Cold atmospheric plasma, a novel promising anti-cancer treatment modality. Oncotarget. 2017;8(9):15977-15995
- [14] Hanahan D. and Weinberg R. The hallmarks of cancer. Cell. 2000;100:57-70.
- [15] 15- Boss M-K., Bristow R, and Dewhirst M. W Linking the history of radiation biology to the hallmarks of cancer. Radiat Res. 2014;181(6):561-77.
- [16] Demaria S, Coleman CN, Formenti SC Radiotherapy: Changing the Game in Immunotherapy. Trends Cancer. 2016;2(6):286-294.
- [17] Shall S, Gaymes T, Farzaneh F, Curtin NJ, Mufti GJ. The Use of PARP Inhibitors in Cancer Therapy: Use as Adjuvant with Chemotherapy or Radiotherapy, Use as a Single Agent in Susceptible Patients, and Techniques Used to Identify Susceptible Patients. Methods Mol Biol. 2017;1608:343-370.
- [18] Quanz M, Berthault N, Roulin C, Roy M, Herbette A, Agrario C, et al. Small-molecule drugs mimicking DNA damage: a new strategy for sensitizing tumors to radiotherapy. Clin Cancer Res. 2009;15(4):1308-16.

- [19] Le Tourneau C, Dreno B, Kirova Y, Grob JJ, Jouary T, Dutriaux C, et al. First-in-human phase I study of the DNA repair inhibitor DT01 in combination with radiotherapy in patients with skin metastases from melanoma. *Br J Cancer*. 2016;114(11):1199-205.